

С.Г. Бурд, д.м.н., О.Л. Бадалян, д.м.н., А.С. Чуканова, Г.Г. Авакян, Е.В. Крикова, Российский государственный медицинский университет, г. Москва

# Современные принципы противэпилептической терапии взрослых

**Эпилепсия – это хроническое заболевание головного мозга, требующее многолетнего, а в 30% случаев пожизненного приема противэпилептических препаратов. Целью лечения этого заболевания является предотвращение развития приступов. Для этого применяют современные противэпилептические препараты (ПЭП). При этом цель не может быть достигнута любой ценой. В настоящее время существует концепция, согласно которой лечение эпилепсии – это больше, чем просто контроль над приступами, хотя свобода от приступов очень важна. Таким образом, речь идет об изменении стратегии лечения – от количественной к качественной помощи больным эпилепсией. Проведение всесторонней реабилитации (медикаментозной и немедикаментозной) позволяет людям с эпилепсией вести полноценную, продуктивную жизнь при отсутствии приступов и побочных действий ПЭП.**

Достижение полного прекращения эпилептических приступов у больных эпилепсией является не только клинически, но и прогностически значимым. Полное отсутствие приступов у больного позволяет предотвратить различные медицинские и социальные последствия, такие как физические повреждения (травма и т.д.), психические нарушения (депрессия, тревога и т.д.), социальные последствия (отчуждение в обществе, дискриминация и др.), и в перспективе при учете различных факторов после достижения медикаментозной ремиссии добиться полного прекращения приема препаратов.

Современное назначение ПЭП основано на учете многих факторов – в первую очередь на диагностике эпилептического синдрома, определении типа приступов, а также возраста, пола, сопутствующей патологии, социального статуса и «пожеланий» больного. Идентификация эпилептического синдрома должна базироваться на данных электроэнцефалограммы (во время приступа и без него), типе приступа, этиологии, изменениях на магнитно-резонансной томограмме, ответе на лечение ПЭП, с учетом наследственности и анамнестических данных, истории настоящего заболевания.

В течение последних двух десятилетий основной стратегией лечения эпилепсии стала монотерапия (M. Vaulas, 2003). Клинические данные показали, что использование в процессе лечения эпилепсии только одного из ПЭП сопровождается лучшей переносимостью, меньшим числом нежелательных побочных явлений, более низкой токсичностью, а также меньшим риском тератогенности. Кроме того, монотерапия позволяет избежать сложных режимов дозирования, добиться более высокой комплаентности пациентов, а также снизить стоимость лечения по сравнению с политерапией. Более того, в некоторых исследованиях было показано, что политерапия по сравнению с монотерапией не представляет никаких преимуществ в плане контроля над развитием эпилептических приступов и уменьшения числа побочных эффектов (D. Schmidt, 1995, M. Vaulas, 2003, A. Kanner, 2005). Одним из ранних примеров является исследование, проведенное в 1983 г. у пациентов специализированных учреждений с интеллектуальными расстройствами, которых перевели с политерапии на режим монотерапии. Исследование показало, что эпилептические приступы не возникали у 78% пациентов, у многих пациентов улучшилось внимание (H. Bennett, 1983).

Первичное назначение ПЭП больным эпилепсией в режиме монотерапии позволяет добиться медикаментозной ремиссии в 50% случаев. Включение альтернативной монотерапии при неэффективности первичной обеспечивает отсутствие приступов еще у 10% пациентов.

Использование монотерапии при эпилепсии обосновано при первично диагностированном заболевании, неэффективности проводимой политерапии, в ситуации до конца не использованных возможностей монотерапии и если при проведении политерапии эпилептические приступы отсутствуют.

Стартовое лечение эпилепсии всегда должно проводиться одним препаратом,

зарегистрированным для использования в режиме монотерапии. В России для лечения эпилепсии в этом режиме зарегистрированы и могут быть использованы как «старые», так и «новые» противэпилептические препараты. К «старым» зарегистрированным препаратам относят традиционно используемые – барбитураты, карбамазепины, фенитоин, этосуксимид, препараты вальпроовой кислоты и ее производных, к «новым» – ламотриджин, топирамат, окскарбазепин, леветирацетам. Для сравнения: в США одобренными для лечения эпилепсии противэпилептическими препаратами Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) для начальной монотерапии большинства видов эпилептических приступов являются как препараты старого поколения (фенитоин, карбамазепин и вальпроат натрия), так и более новые препараты: топирамат и окскарбазепин. Ламотриджин одобрен для перехода к монотерапии. Также в рандомизированных исследованиях было показано использование ламотриджина и леветирацетама в качестве начальной терапии эпилепсии (E. Faught, 2007).

Существуют данные о преимуществах новых ПЭП по сравнению с традиционными, что выражается в хорошей эффективности в сочетании с меньшей токсичностью, лучшей переносимостью и удобством применения, а также отсутствием необходимости проведения регулярного мониторинга концентрации препаратов в крови (J.G. Ochoa, W. Riche, 2002).

Проведенные исследования, основанные на доказательной медицине и базирующиеся на данных литературных обзоров, дают различные рекомендации о том, какие препараты должны назначаться пациентам в зависимости от формы эпилепсии (J. French, 2004, NICE, 2006, T. Glauser, 2006). Так, рекомендации Американской академии неврологии (ААН) и Американского общества эпилепсии (АОЭ) указывают на обоснованность использования как «старых», так и «новых» препаратов для монотерапии при впервые диагностированной эпилепсии. Главное, что выбор ПЭП должен зависеть от индивидуальных характеристик пациента. При эпилептических приступах, имеющих характер парциальных/смешанных судорог, из новых препаратов могут быть использованы: ламотриджин, топирамат, окскарбазепин, леветирацетам, при впервые диагностированных абсансных приступах может быть использован ламотриджин.

Для лечения взрослых пациентов с рефрактерной парциальной эпилепсией ААН и АОЭ рекомендуют применение окскарбазепина и топирамата в качестве монотерапии и габапентина, ламотриджина, тиагабина, топирамата, окскарбазепина, леветирацетама или зонисамида в качестве дополнительной терапии (J. French, 2004). Топирамат рекомендуется для лечения рефрактерных генерализованных тонико-клонических судорог у взрослых, а также, как и ламотриджин, для лечения приступов падения (дроп-атак) при синдроме Леннокса-Гастро (J. French, 2004). В нашей стране такие препараты, как тиагабин, зонисамид, на сегодняшний день не зарегистрированы и официально применяться не могут, при этом зарегистрирован в качестве

дополнительной терапии прегабалин у взрослых с парциальными приступами.

Рекомендации по применению новых ПЭП, опубликованные в Великобритании Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи (NICE), основаны на изучении результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и систематических обзоров, в которых новые ПЭП сравниваются между собой, с более «старыми» препаратами и с плацебо (NICE, 2006). В целом эти рекомендации более консервативны, чем рекомендации ААН. Рекомендации NICE указывают на обоснованность применения новых ПЭП в следующих случаях: использование более старого препарата не будет иметь преимуществ, применение более старого препарата противопоказано из-за возможных взаимодействий с другими агентами, имеется предыдущий отрицательный опыт использования этих препаратов или указания на их плохую переносимость, лечение женщины детородного возраста (E. Beghi, 2001, NICE, 2006).

Рекомендации Международной лиги борьбы с эпилепсией (ILAE) основываются на структурированном обзоре литературы, в котором качество доказательств клинического исследования использовалось для определения уровня рекомендаций. Эти рекомендации сконцентрированы на эффективности препаратов для лечения впервые выявленной или ранее не леченной эпилепсии (T. Glauser, 2006). Для лечения взрослых пациентов с генерализованными тонико-клоническими судорогами ни один из ПЭП не характеризуется наивысшим уровнем доказательности, однако наиболее эффективными препаратами для проведения монотерапии в указанных ситуациях согласно данным РКИ являются карбамазепин, ламотриджин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, топирамат и вальпроаты. Для лечения взрослых пациентов с впервые выявленными парциальными приступами считается установленным, что для начальной монотерапии эффективны карбамазепин и фенитоин, тогда как вальпроат считается вероятно эффективным, а габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, фенобарбитал, топирамат представляются менее эффективными. Рекомендации по лечению пожилых пациентов с парциальными приступами включают карбамазепин, габапентин и ламотриджин – все эти препараты характеризуются наивысшим уровнем доказательности эффективности (T. Glauser, 2006).

Во взрослой популяции существует две категории больных, требующих особого внимания, – это пожилые пациенты и женщины.

Эпилепсия и единичные эпилептические приступы широко распространены у пациентов пожилого возраста. Причиной приступов являются заболевания головного мозга сосудистого или другого генеза, приводящие к появлению очаговой симптоматики. Частота возникновения эпилепсии после 60 лет, по данным исследований, составляет 25% от всех вновь выявляемых случаев заболевания в этой возрастной группе. С учетом наличия различной соматической и/или иной патологии монотерапия у пожилых пациентов является предпочтительной для лечения эпилепсии (W. Hauser, 1992, Pohlmann-Eden, 2005).

Лечение пожилых пациентов с эпилепсией представляет собой отдельную задачу (E. Faught, 1999). Повреждения, обусловленные судорогами, у этих пациентов могут быть более тяжелыми, а продолжительность постприступного состояния – большей. Несмотря на то что влияние судорог на работоспособность у лиц пожилого возраста меньше, все же лишение работы вследствие приступов тяжело переносится данной категорией пациентов.

Фармакокинетические характеристики противэпилептических препаратов также претерпевают изменения у пожилых пациентов. Это касается связывания с белками, распределения препарата и его выведения, что может привести к уменьшению клиренса препарата, а также повышению чувствительности рецепторов; все это увеличивает риск дозозависимых побочных эффектов (S. Bourdet, 2001). Возможно, самым важным является то, что пожилые пациенты принимают большое количество препаратов, это значительно увеличивает риск возникновения фармакокинетических и фармакодинамических лекарственных взаимодействий. Так, карбамазепин, фенитоин, вальпроаты, барбитураты взаимодействуют с часто принимаемыми в пожилом возрасте препаратами – варфарином, дигоксином, нейролептиками, антацидами и антибиотиками; в меньшей степени взаимодействуют топирамат и окскарбазепин, и практически не оказывают влияния ламотриджин и леветирацетам (B. Pohlmann-Eden, 2005).

Лечение пациентов пожилого возраста следует начинать с наименьшей возможной дозы препарата и увеличивать ее постепенно, при этом не имеет значения, какой препарат был выбран для проведения терапии (B. Pohlmann-Eden, 2005). Для минимизирования рисков развития побочных и токсических действий препаратов рекомендуется начинать проведение терапии с половинной дозы, рекомендуемой для взрослых пациентов, увеличивать дозу до половины или двух третей от оптимальной дозы, а также замедлять время наращивания дозы препарата.

Важным является также не допустить ухудшения сопутствующих симптомов вследствие ограниченных возможностей выбора препаратов. Так, фенитоин не стоит назначать пациентам с нарушением координации, вальпроаты могут усугубить течение эссенциального тремора, нарушение сердечной проводимости может возникнуть при применении карбамазепина, седативные препараты не рекомендуется использовать у пациентов с сонливостью или деменцией (J. French, 2004, R. Sheth, 2004). Леветирацетам при эффективности, отсутствии лекарственных взаимодействий и хорошей переносимости может вызывать поведенческие расстройства и сонливость. Ламотриджин – эффективен, с некоторым межлекарственным взаимодействием, может вызвать аллергические реакции и бессонницу. Окскарбазепин – эффективен, характеризуется меньшим лекарственным взаимодействием, чем карбамазепин, может спровоцировать гипонатриемию и головокружение. Топирамат – эффективен и хорошо переносится, особенно в низких дозах, может утяжелить когнитивные нарушения, уменьшить массу тела (B. Pohlmann-Eden, 2005). У пожилых пациентов дополнительным фактором риска является возможность индукции активности печеночных ферментов, что, в свою очередь, увеличивает риск лекарственных взаимодействий.

Другой группой, требующей особого внимания, являются пациенты женского пола. Особенности и функционирование женской репродуктивной системы оказывают влияние на течение эпилепсии и применение противэпилептических препаратов. В течение различных периодов жизни женщин с эпилепсией происходят гормональные, физиологические и другие изменения, которые требуют особого внимания

Продолжение на стр. 36.



С.Г. Бурд, д.м.н., О.Л. Бадалян, д.м.н., А.С. Чуканова, Г.Г. Авакян, Е.В. Крикова,  
Российский государственный медицинский университет, г. Москва

## Современные принципы противозипилептической терапии взрослых

Продолжение. Начало на стр. 35.

к лечению заболевания у данного контингента больных, особенно в детородном возрасте (М. O'Brien, 2005, В. Tettenborn, 2006, S. Thomas, 2006).

Эпилептические приступы, а также препараты, применяемые для их купирования, влияют на зачатие, а после зачатия на здоровье матери и плода, на состоянии женщин с эпилепсией в постменопаузе. В связи с этим проблемы, связанные с терапией женщин, являются важными и актуальными. В первую очередь это

контрацепция, наступление беременности, применение ПЭП во время беременности, тератогенность и многие другие вопросы, которые в целом определяют понятие женской эпилепсии.

Противозипилептические препараты, впрочем, как и непосредственно эпилепсия, могут влиять на вероятность зачатия, увеличивать риск синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и нарушения фармакокинетики пероральных контрацептивов (ПК). К признакам и симптомам СПКЯ относятся увеличение или структурные аномалии яичников,

олигоменорея, аменорея, бесплодие вследствие хронической ановуляции, повышенный уровень андрогенов в плазме крови и центральное ожирение. Более того, женщины с эпилепсией подвержены большому риску развития множественных кист яичников, чем женщины общей популяции. Несмотря на то что сведения о взаимосвязи применения ПЭП и развития СПКЯ противоречивы, некоторые исследования указывают, что определенные ПЭП могут повышать риск развития этого заболевания. В основном внимание исследователей было сосредоточено на вальпроатах, хотя достоверная причинная связь с этим препаратом не была выявлена. Несмотря на это, некоторые исследователи предлагают контролировать продолжительность менструального периода и уровень андрогенов в плазме крови у женщин с эпилепсией при

проведении лечения вальпроатами (J. Isojarvi, 2005).

При применении ПЭП у женщин с эпилепсией, получающих пероральные контрацептивы, возможно возникновение нежелательной или незапланированной беременности. Относительный риск неудачи контрацепции у женщин, принимающих одновременно ПК и ПЭП, индуцирующие активность фермента СУР450, по некоторым оценкам, в 25 раз выше, чем у женщин без эпилепсии, которые принимают только ПК. Основной механизм неудачи контрацепции связывается с повышением активности печеночных ферментов (СУР450), что приводит к ускоренному метаболизму эстрогенов до неактивных веществ, сопровождающемуся снижением концентрации эстрогенов в плазме крови, возникновением овуляции и наступлением беременности. ПЭП, индуцирующие активность печеночных ферментов, могут также приводить к увеличению уровня глобулина, связывающего половые гормоны, что будет сопровождаться снижением уровня свободных биологически активных гормонов прогестерона и эстрогена и наступлением незапланированной беременности (P. Crawford, 2002, M. Zupanc, 2006).

Как правило, большинство ПК не влияют на эффективность ПЭП. В то же время ПК, как известно, значимо снижают уровень ламотриджина в плазме крови и повышают риск эпилептических приступов при лечении этим препаратом (A. Sabers, 2001). Поэтому в случае приема ПК необходима коррекция дозы ламотриджина. Для подтверждения создания терапевтической концентрации этого препарата важным представляется проведение лекарственного мониторинга.

Период беременности является очень важным в жизни женщины, и поэтому минимизировать факторы, которые могут вызвать ее прерывание, — достаточно сложная задача, требующая грамотного и всеобъемлющего подхода. На развитие эмбриона и плода могут повлиять как неконтролируемые эпилептические приступы, так и ПЭП (В. Tettenborn, 2006). Следовательно, целью лечения эпилепсии во время беременности должны являться обеспечение эффективного контроля над развитием эпилептических приступов и минимализация нежелательных эффектов ПЭП, которые, как известно, являются тератогенами. Повторные эпилептические приступы во время беременности связаны с рисками как для матери, так и для плода и часто могут быть связаны с ненадлежащим приемом ПЭП. Польза от надлежащей терапии ПЭП, как правило, превышает риск, связанный с проведением такой терапии, поскольку неадекватная терапия эпилепсии во время беременности сопровождается развитием повторных эпилептических приступов. Применение монотерапии ПЭП в отличие от политерапии связано с более низким риском тератогенности.

Влияние наступления беременности на развитие эпилептических приступов у пациенток различно, однако у довольно большой части женщин (от 17% до 37%) частота развития судорог повышается (P. Pennell, 2003, Study Group, 2006). Эти явления могут происходить из-за гормональных изменений, снижения плазменных концентраций ПЭП вследствие фармакокинетических изменений, связанных с наступлением беременности, а также из-за низкой комплаентности терапии (A. Sabers, 2001, В. Tettenborn, 2006). У беременных женщин с увеличившейся частотой эпилептических приступов часто регистрируются субтерапевтические концентрации ПЭП в плазме. Кроме того, у некоторых беременных на фоне тошноты или рвоты может наблюдаться нарушение всасывания принимаемых ПЭП (В. Tettenborn, 2006). Фармакокинетические изменения, вызванные беременностью, обусловлены возрастанием объема распределения, более высокой почечной элиминацией

Эпимил  
ВАЖЕН ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР

Эпимил  
ВАЖЕН ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР

Ламотриджин

TEVA

Представительство в Украине  
«Тева Фармацевтикал Индастриз Лтд.»  
02021, г. Киев, пр-т Бажана,  
12-А, 8-й этаж, www.teva.ua

Р.с. № UA/6297/01/01, UA/6297/01/02, UA/6297/01/03



препарата, измененной активностью печеночных ферментов, а также уменьшенным уровнем белка в плазме крови (P. Pennell, 2003, M. O'Brien, 2005). В связи с этим необходимо регулярно проводить мониторинг уровня ПЭП в плазме крови в каждом триместре беременности и непосредственно после нее. Наибольшее внимание следует уделить пациенткам, принимающим ламотриджин, клиренс которого существенно увеличивается в течение беременности, что может привести к возрастанию частоты развития эпилептических приступов (T. Tran, 2002, G.-J. de Naan, 2004). Напротив, непосредственно после родов уровень ламотриджина в плазме снова возрастает. Это указывает на то, что уровень ламотриджина в плазме следует контролировать перед зачатием, во время беременности и после родов, при этом для предотвращения развития эпилептических приступов и усиления токсичности препарата необходима коррекция режима дозирования. Эти положения применимы также и ко всем другим ПЭП.

Данные о том, что судороги во время беременности являются фактором тератогенности, противоречивы; в то же время сомнения насчет того, что ПЭП увеличивают риск тератогенности, незначительны (E. Ruggsa, 2005). Это влияние ПЭП четко установлено для традиционных препаратов; для более современных препаратов риск тератогенности такой же или несколько ниже, хотя данные для этих препаратов ограничены и не достаточны для того, чтобы сделать определенное заключение.

Следует помнить, что врач, лечащий беременную с эпилепсией, должен взвешивать пользу от применения ПЭП с риском для здоровья плода.

Независимо от возраста и пола у всех пациентов могут возникать побочные эффекты от принимаемых препаратов. Все применяемые ПЭП могут приводить к нарушению функции центральной нервной системы (ЦНС), в том числе к нарушению когнитивных способностей. По данным различных авторов, более 60% пациентов указывают на наличие субъективных жалоб на побочные эффекты лекарственных препаратов. Чаще всего указываются расстройства со стороны ЦНС (усталость, головокружение) и когнитивные расстройства (например, проблемы с памятью, трудности с концентрацией внимания) (J. Sagar, 2005). Эти побочные эффекты могут оставаться незаметными для врача, при этом пациенты, получающие ПЭП, обеспокоены их наличием, несмотря на полный контроль над эпилептическими приступами. Кроме обычных дозозависимых побочных эффектов в отношении ЦНС, ПЭП могут оказывать имеющие клиническое значение метаболические эффекты. Длительное использование ПЭП может привести к изменению метаболизма костной ткани, что приводит к уменьшению плотности кости и увеличению риска переломов. Прием вальпроатов, карбамазепинов, габапентина и прегабалина может быть связан с увеличением массы тела, достаточным для увеличения долгосрочного риска для здоровья (R. Sheth, 2004). Прием карбамазепинов, фенобарбитала и фенитоина связан с повышением общего холестерина в сыворотке, а также уровня триглицеридов, липопротеинов высокой плотности и липопротеинов низкой плотности, хотя клиническая значимость этого явления пока не известна (T. Nikolaos, 2004). Побочные эффекты ПЭП возрастают при использовании политерапии. Монотерапия приводит к развитию контроля над эпилептическими приступами у большинства пациентов, но иногда оказывается неудачной вследствие недостаточной эффективности, наличия дозозависимых побочных эффектов или идиосинкразических побочных эффектов. У пациентов, при лечении которых монотерапия двумя или тремя различными препаратами была неэффективной, может быть необходим политерапевтический

режим терапии (C. Deckers, 2002). Для пациентов, у которых не удается достичь контроля над развитием эпилептических приступов с помощью политерапии, более эффективный контроль может быть достигнут путем увеличения дозы одного из препаратов, достижения наиболее эффективного режима терапии с постепенной отменой других препаратов. Зачастую адекватная доза одного препарата более эффективна и лучше переносима, чем неадекватные дозы двух или трех препаратов. Пациенты, у которых удается достичь контроля над развитием приступов с помощью комбинированной терапии, также являются кандидатами для перехода к монотерапии. Однако в этом случае необходим индивидуальный подход. Препаратом выбора для проведения монотерапии в данной ситуации может быть последний препарат, включенный в схему терапии, если

его назначение по времени было связано с установлением полного контроля. Это особенно актуально, если предшествовавшие препараты или настоящая комбинация препаратов сопровождалась побочными эффектами. В то же время, если у пациента достигнута медикаментозная ремиссия и он хорошо переносит политерапевтический режим, то продолжение этого режима также является оправданным выбором лечения.

Несмотря на то что переход от политерапии к монотерапии является обычной клинической практикой, пациенты могут совершать такой переход с некоторым нежеланием из-за боязни возобновления приступов. Выбор терапии всегда должен совершаться с учетом согласия пациента (E. Faught, 2007). При проведении лечения эпилепсии в режиме политерапии время от времени следует повторно оценивать

возможность перехода к монотерапии. Как бы то ни было, вполне возможно, что единственная причина проведения именно монотерапии – отсутствие фармакокинетических и фармакодинамических лекарственных взаимодействий (M. Vaulas, 2003). Современное лечение эпилепсии является сложной задачей, требующей от врача многих знаний и умений, для того чтобы подобрать терапию, соответствующую и максимально подходящую каждому конкретному пациенту, с более низкой стоимостью, более простыми режимами дозирования и менее токсичными лекарственными взаимодействиями. Для большинства пациентов переносимость и максимальный контроль над приступами являются наилучшими критериями оценки препаратов.

Печатается в сокращении.

«Лечащий врач», № 8, 2008 г.

3

## Эпирамат топирамат

*Защити самое ценное!*

- Доказанная биоэквивалентность оригинальному топирамату<sup>1</sup>
- Широкий спектр действия<sup>2</sup>
- Доказанная эффективность при всех типах эпилептических приступов<sup>3,4</sup>



1. Clinical final study report № CR-BE-049-TOP1-2003, p.50  
2. Shank R.P. et al. Epilepsia, 2000.  
3. Arroyo S, Dodson WE, Previtera MD, et al. Acta Neurol Scand 2005 Oct; 112 (4): 214-22.  
4. Guernini R, Capray J, Grosej J, et al. Seizure 2005 Sept; 14(8): 571-80.  
P.с. МЗ України NPUA 5391/01/01, NPUA 5391/01/02, NPUA 5391/01/03, NPUA 5391/01/04

Представительство в Украине  
«Тева Фармацевтикал Индастриз Лтд.»  
02021, г.Киев, пр-т Бажана, 12-А, 8-й этаж, www.teva.ua

**TEVA**